

200936088A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患研究事業

ウエルナー症候群の病態把握と  
治療指針作成を目的とした全国研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

千葉大学大学院医学研究院細胞治療内科学

研究代表者 横手 幸太郎

平成 22 年 3 月

## 目次

I.	総括研究報告書	研究代表者 横手 幸太郎	… 1
II.	分担研究報告書		
1.	ウエルナー症候群に合併する骨粗鬆症の臨床的特徴に関する研究	森 聖二郎	… 9
2.	ウエルナー症候群の難治性皮膚潰瘍の治療	吉本 信也	… 13
3.	Werner 症候群における糖、脂質代謝異常とその対策	葛谷 雅文	… 17
4.	ウエルナー症候群と悪性腫瘍	五十嵐 雅彦	… 25
5.	ウエルナー症候群に肺がんを合併した1症例	竹本 稔、嶋本 顕、田中 康仁	… 27
III.	研究成果の刊行に関する一覧表		… 33
IV.	研究成果の刊行物・別刷		
	Werner 症候群における軟部組織石灰化について	本城 聡、横手 幸太郎	… 39
V.	参考資料		… 45

# I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患研究事業)

ウエルナー症候群の病態把握と治療指針作成を目的とした全国研究

総括研究報告書

研究代表者 横手 幸太郎 千葉大学大学院医学研究院細胞治療内科学

分担研究者

五十嵐 雅彦 みゆき会病院

森 聖二郎 東京都健康長寿医療センター

葛谷 雅文 名古屋大学大学院医学研究科

吉本 信也 千葉大学医学部附属病院

田中 康仁 奈良県立医科大学

嶋本 顕 広島大学大学院医歯薬学総合研究科

竹本 稔 千葉大学医学部附属病院

研究協力者

三木 哲郎 愛媛大学大学院プロテオ医学研究センター

本城 聡 日本赤十字社成田赤十字病院

(順不同)

## 平成21年 事業経過の概要

- 6月12日 平成21年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患研究事業)の研究課題と配分額の内示が届く
- 6月20日 ウェルナー症候群 全国疫学調査有病者数全国1次調査用紙を班員に送付
- 6月25日 厚生労働省へ経費所要額調書の訂正を送付
- 7月1日 班員へ第1回班会議の通知
- 8月7日 第1回 班会議 コンファレンススクエア エムプラス ルームA  
16時～18時
- 9月 アンケート調査発送
- 9月12日 日本医事新報 No.4455 記事掲載
- 9月 日本眼科学会ホームページに記事掲載  
([http://www.nichigan.or.jp/news/m\\_124.jsp](http://www.nichigan.or.jp/news/m_124.jsp))
- 10月 千葉大学大学院医学研究院 細胞治療学 ホームページ掲載  
(<http://www.m.chiba-u.jp/class/clin-cellbiol/werner/index.html>)
- 10月10日 日本眼科学会誌 記事掲載
- 10月31日 アンケート調査受付締め切り
- 11月 礼状の発送。アンケートの一部訂正、締め切りの延長
- 11月16日 班員へ第2回班会議の通知
- 12月 平成22年度新規公募課題申請

### 平成22年

- 2月5日 事後報告書提出
- 2月17日 第2回 班会議 コンファレンススクエア エムプラス ルームA  
18時30分～20時30分

研究要旨 代表的な遺伝的早老症として知られるウェルナー症候群 (WS) は、海外に比べ日本人に発症頻度が高いとされる。我が国では、昭和 59 年に厚生省の尾形悦郎班による実態調査が行われ、診断の手引きが作成されたが、社会的認知度が低く、内容的にもその後の研究の進歩が反映されていない。そこで、診断基準の改訂と治療指針作成を行うべく、日本における WS 患者の実情把握調査を企画した。アンケート形式で全国 200 床以上の病院を対象に調査を行った所、6921 通のアンケート調査に対して、3164 通 (45.7%) の回答を得た。その結果、遺伝的に WS と確定し現在通院中の患者 124 名 (男性 62 名、女性 82 名)、疑い症例 45 名 (男性 23 名、女性 22 名)、過去に通院していた WS 確定例 167 例 (男性 112、女性 79 一部に重複あり) の計 336 名の WS 患者の存在を今回新たに把握することができた。この成果に基づき、今後、詳細な臨床所見の収集 (二次調査) とその分析を行うことにより WS の包括的な診療指針を作成し、国内外へと広く情報を発信できることが期待される。

#### A. 研究目的

ウェルナー症候群 (Werner syndrome : 以下、WS) は我が国に多い代表的遺伝的早期老化症である<sup>1</sup>。1984 年に厚生省特定疾患ホルモン受容体機構調査研究班 (尾形悦郎班長)<sup>2</sup>による本疾患の診断の手引きが作成されたが、それ以降は、我が国における WS の現状は把握されておらず、さらに近年の基礎的、臨床的な進歩が必ずしも WS の診断、治療に反映されていない。こういった状況を受け、我々は、厚生省難治性疾患研究事業の一環として、WS 病態把握、診療指針作成と新規治療法の開発を本研究の目的とした。

#### B. 研究方法

①全国の 200 床以上の病院を対象に郵送による一次アンケート調査を行った。WS 患者は、若年性両側白内障、四肢の難治性皮膚潰瘍、糖脂質代謝異常の合併が多いため、眼科、皮膚科、内科 (糖尿病内分泌内科、リウマチ科)、整形外科、形成外科、血管

外科を主たる調査対象とした。アンケートでは、現在通院中の WS 確定症例、疑い症例、過去 5 年間に通院していた WS 確定症例の例数および性別の記載を依頼した。(参考資料 1) ②WS に関する情報発信およびアンケートへの協力を呼びかけるウェブサイトを開設・公開した。

(<http://www.m.chiba-u.jp/class/clin-cellbio/werner/index.html>)。

③より多くの WS 患者情報を収集するため日本眼科学会のホームページ(参考資料 2)、日本医事新報(参考資料 3)、学会機関誌等に本研究に関する記事を記載した。

#### C. 研究結果

6921 通のアンケートを全国へ発送し、3164 通 (45.7%) の回答を得た。その結果、遺伝的に WS と確定し現在通院中の患者 124 名 (男性 62 名、女性 82 名)、疑い症例 45 名 (男性 23 名、女性 22 名)、過去に通院していた WS 確定例 167 例 (男性 112、女性 79 一部に重複あり) の計 336 名の WS 患者の

存在を今回新たに把握することができた。(参考資料4) また郵送アンケートとは別に、学会誌やウェブサイトの閲覧者から5名の患者情報を得た。報告書作成中の現在も、問い合わせや患者情報が相次いでおり、社会的インパクトの大きさが伺われる。アンケート回収率および判明患者数は、いずれも前回調査(昭和59年尾形班)の42.4%、181名を上回った。回答を得た病院所在地をもとに、都道府県別のWS患者数を人口10万人当たりでみると、長崎県が最も多く(0.76)、次いで徳島(0.63)、長野(0.55)、秋田(0.54)、宮崎(0.53)の順であった。一方、鳥取、島根からは患者の報告がなく、患者数に地域差を認めた。前回調査では、石川、熊本、群馬、徳島、長野の順に多く、徳島、長野では2度の調査に共通して患者の多いことが分かる。診療科別患者数では皮膚科が最も多く(32.1%)、次いで整形外科(16.7%)、形成外科(14.6%)、内科(11.9%)、眼科(10.1%)であった。この結果より、WS患者の多くは皮膚の硬化や潰瘍を契機に医療機関を受診し、診断に至っているものと推察される。さらに、詳細な所見を得ることのできた一部症例情報をもとに、WSに合併する悪性腫瘍、骨粗鬆症、糖尿病診療の解析を行ない、また preliminary ではあるが、次年度へ向けて診断基準・診療指針原案を作成した。(参考資料5)

#### D. 考察

今年度の研究において、全国の医療機関から3164通のアンケート回答があり、336症例の新たな患者報告を得ることのできた背景には、老化の本質に関わると予想される本疾患への関心と、有効な治療法確立へ

の期待が社会的に大きいものと強く感じている。

WSは常染色体劣性の代表的遺伝的早老症である。1997年のMatsumotoらの報告では、これまで全世界で1,300名程度のWS患者が報告され、そのうち800名以上が日本人とわが国で特に頻度の高い疾患である<sup>1)</sup>。現在、日本の患者数は約2,000名と推定されるが、その多くは見過ごされていると考えられ、なお多くの患者が、難治性皮膚潰瘍に伴う下肢切断、全身の悪性腫瘍、高頻度に合併するメタボリックシンドローム様病態のため、日々、生命の危機あるいは死を免れても重篤な後遺症に直面している。WSのこれまでの臨床的経験、知識の積み重ねに加えて、最新の医療技術に基づいた診断基準や治療ガイドラインを作成することは、全世界のおよそ3分の2のWS患者を抱える我が国の学術的、国際的、社会的な義務である。これまで、我が国の医師、研究者は個人レベルの努力によって、本疾患に合併する糖尿病や高脂血症、軟部組織石灰化などに対して有効な薬剤や治療法が開発、報告され、国際社会において貢献してきている<sup>3-5)</sup>。さらに、少しづつではあるが本疾患の成因と直接的、間接的に関わる基礎医学的知見も集積し始めている<sup>6)</sup>。今こそこれらの知見を集約し、重点的かつ効率的に研究を推進、日本人に有病率の多いWSの進行阻止、機能回復、再生を目指した画期的な診断・治療法を開発、広く日本国内および海外へと情報を発信し、患者の福音となすべきである。

E. 次年度に向けた今後の展望  
短期目標

本研究の目的は、我が国における WS 患者の病態を把握し、世界初となる治療指針（ガイドライン）を作成することであり、今後3年以内にこれを達成する。すでに、本年度フィジビリティ・スタディとして実施した全国一次調査により 341 症例の新たな患者情報を得ることができたため、次年度に二次調査を実施し、詳細な病歴、臨床症候、検査所見の収集を行い、現在の日本における WS 患者の病態の客観的分析を実現する。

治療指針の作成にあたっては、“診断基準の策定”および“エビデンスに基づく治療方法の提案”が必要となる。診断基準については、昭和59年に我が国で作成された主として臨床症候に基づく「診断の手引き」を参考にする。その上で、近年、本疾患の原因遺伝子（WRN DNA helicase）が同定<sup>7,8</sup>されたことを踏まえ、核酸や蛋白分析に基づく分子レベルでの確定診断を新しい診断基準に取り入れる。また後述するように、WS を早期に診断し適切な治療介入を実施することによって、その生命予後を改善できることが近年相次いで報告されている。このため、一般の実地医家にも実施可能な簡便かつ特異性の高い臨床診断法を確立し、診断基準に取り入れ、広く我が国の医療関係者へ周知することが望ましい。本年度の研究から、WS 患者には、アキレス腱部の特徴的な異所生石灰化が 高い特異性をもって合併することが判明しており、その特徴の解析を通じて、同部位の単純 X 線撮影と簡単な病歴聴取とを組み合わせることにより、早期スクリーニングに役立つ簡便な臨床診断法を今後1年以内に確立できると考えている。

これまで WS 患者の治療は、症例を担当す

る医師の個々の経験と判断に基づき実施されてきた。このため、担当医の知識や技量によって、患者の生命予後や日常生活活動度 ADL が左右されてきたことが否めない。WS 患者の2大死因は動脈硬化性疾患と悪性腫瘍である。前者の誘因として、本症には、従来知られてきたインスリン抵抗性糖尿病のほか 脂質異常症、内臓脂肪蓄積、アディポサイトカイン異常など、いわゆるメタボリックシンドロームに類似した病態が合併しやすいこと、その治療に PPAR $\gamma$  アゴニストやスタチンなどの薬剤が有効であることが、過去10年間の研究から明らかにされている<sup>5,9-11</sup>。そして、これらの介入を早期から実施することにより、WS 患者の寿命延長が確認されている。また悪性腫瘍についても、早期に発見できれば、非 WS 患者と何ら変わることなく手術治療を受け、良好な予後を得られることが示唆されている(分担研究 竹本参照)。さらに、WS 患者の ADL 低下の主要因となる難治性皮膚潰瘍に対し、皮弁を用いた形成外科的治療技術が進歩しているが、全国的な知見の集積はこれまでなされていなかったため、本研究においてそれを実現し、その適応と方法を確立したい。このように、現在の臨床的知見を総合することにより、世界初の WS の診療指針を3年以内に完成し、医師の経験に関わらず、最善かつ最も効率のよい治療を全ての WS 患者が受けられることを目指す。

中・長期的な課題とそれを達成するための研究方針

WS の診療と研究における長期的な課題は「根治療法の確立」に尽きる。上述のよう



に、過去 20 年間で WS の原因遺伝子が発見され、確定診断の手法は確立したものの、この遺伝子変異がなぜ老化や種々の代謝異常をもたらすかは明らかとなっていない。また四肢末梢の皮膚には萎縮や潰瘍が好発するものの、体幹の皮膚には異常が見られないなど 症状には部位特異性もある。長期的には、罹患遺伝子の修復や罹患細胞の置換、薬剤による機能回復などの実現を目指す。その理論的根拠となる病態の解明および治療応用の第一歩として、本研究では WRN 患者由来 iPS 細胞の樹立に着手している。患者由来 iPS 細胞の確立を通じて、老化メカニズムの解明、新規薬剤の薬効・毒性解析、細胞移植に基づく皮膚潰瘍の新しい治療法を実現できると考えている。このことを踏まえて、平成 22 年度からの研究計画申請には、“WS の病態把握と治療指針作成”に加え、“新規治療法の開発”を明記している。

一方、根治療法の確立に年余の期間を要することは想像に難しくなく、その間にも WS 患者は死亡や機能低下の危険に曝され続ける。このため、中期的には、次年度以降の詳細な全国調査を手がかりに新しい治療のターゲットを探索し、有効な治療法に結びつけていきたい。例えば本研究では、WS 患者に見られる皮下異所性石灰化の原因として、Pit-1 と呼ばれる Na·Pi 共輸送体の過剰発現を見出し、エチドロネートという第一世代ビスフォスフォネート製剤（骨粗鬆症治療薬）が少なくとも部分的にこの石灰化の退縮と疼痛軽減をもたらすことを見出している<sup>4,12</sup>。これらの治療法を応用することで、皮膚潰瘍の形成や四肢切断を予防し、患者の QOL（生活の質）を向上させること

ができるか、プロスペクティブな解析を実施し、エビデンスを得たい。

今後の発展には国際協力体制の構築も重要と考えられる。世界的には、米国ワシントン大学で WS 登録組織を開設し、独自の診断基準を提案しているため、これら海外の研究者とも連携し、ユニバーサルなガイドライン作成にも貢献していく。（参考資料 6）

## E. 結論

WS のような難治性疾患に対して有効な診療を実現し、その結果、患者が最大限幸福を享受できるためには、医療サイドの充実だけでなく、患者サイドにも十分な情報を提供し、サポートしていくしくみが必要と思われる。本研究課題に携わったことを契機に、本年度 我が国における WS 患者会の設立に参画することができた。このような機会を活用しながら、本研究によって得られる最新知見を患者へと還元しつつ、患者の新しいニーズを発掘し、WS の予後・QOL 改善、そして根治療法の確立へ向け、着実に歩みを進めていきたい。

### 参考文献

1. Matsumoto, T. et al. Mutation and haplotype analyses of the Werner's syndrome gene based on its genomic structure: genetic epidemiology in the Japanese population. *Hum Genet* 100, 123-30 (1997).
2. Takemoto, M. et al. A new method for large scale isolation of kidney glomeruli from mice. *Am J Pathol* 161, 799-805 (2002).
3. Yokote, K. et al. Dysadipocytokinemia in werner syndrome and its recovery by treatment with pioglitazone. *Diabetes Care* 27, 2562-3 (2004).
4. Honjo, S. et al. Etidronate ameliorates painful soft-tissue calcification in Werner syndrome. *J Am Geriatr Soc* 53, 2038-9 (2005).
5. Yokote, K. et al. Metabolic improvement and abdominal fat redistribution in Werner syndrome by pioglitazone. *J Am Geriatr Soc* 52, 1582-3 (2004).
6. Muftuoglu, M. et al. The clinical characteristics of Werner syndrome: molecular and biochemical diagnosis. *Hum Genet* 124, 369-77 (2008).
7. Faragher, R. G. et al. The gene responsible for Werner syndrome may be a cell division "counting" gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90, 12030-4 (1993).
8. Yu, C. E. et al. Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science* 272, 258-62 (1996).
9. Yokote, K. & Saito, Y. Extension of the life span in patients with Werner syndrome. *J Am Geriatr Soc* 56, 1770-1 (2008).
10. Honjo, S. et al. Early amelioration of insulin resistance and reduction of interleukin-6 in Werner syndrome using pioglitazone. *J Am Geriatr Soc* 56, 173-4 (2008).
11. Goto, M. & Matsuura, M. Secular trends towards delayed onsets of pathologies and prolonged longevities in Japanese patients with Werner syndrome. *Biosci Trends* 2, 81-7 (2008).
12. Honjo, S. et al. Clinical outcome and mechanism of soft tissue calcification in Werner syndrome. *Rejuvenation Res* 11, 809-19 (2008).

## II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患研究事業）

分担研究報告書

ウェルナー症候群に合併する骨粗鬆症の臨床的特徴に関する研究

研究分担者 森 聖二郎 東京都健康長寿医療センター臨床研究推進センター部長

研究要旨 ウェルナー症候群に合併する骨粗鬆症の臨床的特徴について、自験例ならびに報告例をもとに検討を加えた。その結果、本症候群では高率に骨粗鬆症を合併することは事実であるが、それは以下の点において通常に加齢に伴う骨粗鬆症とは異なることが判明した。①加齢性骨粗鬆症では好発部位が椎骨ならびに大腿骨頸部などの海綿骨であるが、本症候群では四肢末梢、特に下肢において重症となる傾向がある。②閉経後骨粗鬆症では骨吸収の亢進が主たる成因と考えられているが、本症候群では骨形成の抑制が成因となって骨粗鬆症を発症する。本症候群における骨粗鬆症の発生機序は現時点では不明であるが、血中インスリン様増殖因子 1 の低下、本症候群の責任遺伝子である WRN 遺伝子多型の関与を示唆する報告が見られる。今後、さらなる研究により、本症候群の骨粗鬆症の発生機序を明らかにし、加齢性骨粗鬆症の疾患モデルとなりうる早期老化兆候なのか否かを明らかにして行かねばならない。

#### A. 研究目的

ウェルナー症候群は代表的な遺伝性早老症候群の一つであり、ヒト加齢に伴う様々な変化と類似した病態を若年期より呈する。その中で骨粗鬆症は、本症候群に見られる特徴的な早期老化兆候の一つとされている。本研究は、自験例ならびに報告例をもとに、本症候群における骨粗鬆症の臨床像を明らかにすることを目的としている。

#### B. 研究方法

千葉大学医学部附属病院に通院する本症候群患者 3 例を対象とした。表に示すとおり、女性 2 例、男性 1 例であった。本症候群の診断は特徴的な臨床症状に加え、末梢血白血球より抽出した DNA を用いた遺伝子診断によって決定した。腰椎骨密度は

DEXA (dual energy x-ray

absorptiometry) 法によって測定した。

	症例 1	症例 2	症例 3
性別	女性	女性	男性
年齢 (歳)	55	34	35
WRN 遺伝子異常	mut.4	WRN 第 24 エクソンに変異	mut.4 ヘテロ接合体
高調性嘔声	有	有	有
若年性白内障	有	有	有
皮膚萎縮・角化・潰瘍	有	有	有
白髪・禿頭	有	有	有
糖尿病	有	無	無

高脂血症	無	無	有
悪性腫瘍	無	無	無
腰椎骨密度 L2-4 (g/cm <sup>2</sup> )	0.757	1.043	1.16
L2-4 (Z-score)	-0.9	0.1	0.9
L2-4 (T-score)	-2.3	0.3	0.9
L2-4 (%YAM)	86	102	112

### C. 研究結果

表に示すとおり、本症候群 3 例の腰椎骨密度の値は、第 2~4 腰椎の平均値で 0.757 g/cm<sup>2</sup> から 1.16 g/cm<sup>2</sup> であり、症例 1 では同年齢の平均値より -0.9 標準偏差 (SD) の低値 (Z-score: -0.9) を示したが、症例 2 ならびに症例 3 では、それぞれ 0.1 SD (Z-score: 0.1) ならびに 0.9 SD (Z-score: 0.9) と、むしろ同年齢の平均値より高値を示した。わが国の骨粗鬆症の診断基準値は若年者平均値 (YAM) の 70% であり、これは国際的な基準値である T-score での -2.5 SD にほぼ一致する。どちらの基準値を適用しても、これら 3 例は骨粗鬆症の基準を満たさないことが判明した。

### D. 考察

本症候群 24 例の臨床的特徴をまとめた村田らの報告<sup>1)</sup>によれば、24 例中 9 例にレントゲン所見として骨粗鬆症が認められたとしている。若年患者では比較的まれだが、40 歳以上の症例ではほぼ全例に骨粗鬆症が認められ、また骨粗鬆症の程度は下肢において重症であったとしている。さらに村

田らは同論文の中で、わが国で報告されている本症候群 153 例においては、そのうちの 41% に骨粗鬆症の記載が認められたとしている。以上のことから、骨粗鬆症は本症候群の早期老化兆候の一つであることは間違いない事実と思われる。しかしながら、今回、我々が腰椎骨密度を検討し得た自験 3 例では、%YAM で 86% から 112% と全く正常範囲内の骨密度値を示した (表参照)。

一般的に加齢性の骨粗鬆症は脊椎骨や大腿骨頭部などの海綿骨に好発するが、本症候群に見られる骨粗鬆症は、四肢末端、特に下肢において重症となる傾向が認められる。本症候群では、しばしば下肢の皮膚硬化に伴う関節拘縮、あるいは足部の潰瘍性病変などが生じるため、下肢骨は廃用性ならびに炎症性変化の影響を受けやすい。そのことが本症候群において、骨粗鬆症が下肢において重症となる理由の一つであると考えられる。今回検討した 3 例からも、本症候群における骨粗鬆症は通常に加齢に伴い発症する骨粗鬆症とは異なる病変分布をとることが理解される。

骨粗鬆症の発症には、骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収のバランスの乱れが原因として考えられている。例えば、典型的な閉経後骨粗鬆症においては、その発症には主としてエストロゲンの減少による破骨細胞の機能亢進が関与していることが知られている。このような観点から Rubin ら<sup>2)</sup>は、本症候群における骨粗鬆症の発生機序を検討した成績を報告している。

彼らが経験した症例は 43 歳の白人女性であった。脊椎骨レントゲン検査では、ほぼ全ての胸腰椎に脆弱性圧迫骨折が認められた。骨密度は腰椎 0.776 g/cm<sup>2</sup>、大腿骨頭

部 0.441 g/cm<sup>2</sup> であり、これは同年齢女性の平均値に比較すると、それぞれ -2.38 SD、-3.93 SD に相当する。血液学的所見には特記すべき異常は認められなかったが、血中インスリン様増殖因子 1 (insulin-like growth factor-1: IGF-1) が 86 ng/mL (この年齢での正常範囲: 142-389) と低値を示した。しかしながら、血中成長ホルモンの基礎値は正常範囲内であり、アルギニン・L-ドーパ負荷による成長ホルモンの分泌反応パターンも正常であった。本症例では腸骨生検も施行され、皮質骨の骨量減少ならびに皮質骨の菲薄化が認められた。さらに重要な所見として、類骨の量が著明に減少しており、採取された組織には骨芽細胞の存在を確認できなかった。これらの所見を総合すると、本症候群では骨吸収は正常に行われているが、骨形成が抑制されているものと考えられた。

彼らはさらに、本症例を IGF-1 で治療した時の成績を報告している<sup>3)</sup>。リコンビナントヒト IGF-1 を 6 ヶ月間、毎日皮下注射した前後で骨密度と骨代謝マーカーの変化を測定した。治療中は、骨形成マーカーである血清タイプ 1 プロコラーゲン C-ペプチドならびに血清オステオカルシンは増加し、また骨吸収マーカーである尿中ピリジノリン架橋産物ならびに尿中ヒドロキシプロリンも増加した。治療後は腰椎骨密度が 3% 増加し、これは本検査の変動係数を超える増加量であった。以上の結果から、彼らは IGF-1 が低値を示す本症例においては、IGF-1 補充により抑制された骨形成を回復できる可能性が示唆された、としている。

本症候群の早期老化兆候の一つに骨粗鬆症があるからと言って、そのことが直ちに

本症候群の遺伝子異常と骨代謝との直接的な関係を意味するものではない。本症候群の責任遺伝子 (WRN 遺伝子) 産物である Werner helicase は、主として DNA の修復過程に関与すると考えられており、また本遺伝子はヒト皮膚線維芽細胞での発現は確認されているものの<sup>4)</sup>、骨芽細胞ないし破骨細胞において発現しているか否かについては未確認であるため、機能的にも骨代謝との関連性を類推するのは困難である。最近、この点に関して新たな洞察を与える研究が報告された。

WRN 遺伝子には 8 箇所の遺伝子多型が知られており、そのうち 4 箇所はアミノ酸置換を伴うもの、もう 4 箇所はアミノ酸置換を伴わないものである<sup>5)</sup>。その中で WRN 遺伝子多型 (T>C, Cys1367Arg)、すなわち 1367 番目のシステイン残基をアルギニン残基に置換する多型が、日本人において心筋梗塞のリスクと関係しているとする報告が既になされていた<sup>6)</sup>。今回、それと同じ遺伝子多型と骨粗鬆症や変形性関節症などの骨関節疾患との関わりを検討した成績が報告された<sup>7)</sup>。対象は 377 名の健康な閉経後女性であり、平均年齢は 65.6 歳であった。ゲノタイプ頻度は T/T 87.5%、T/C 12.2%、C/C 0.3% であった。これらの対象を大きく C 非保有者 (T/T) ならびに C 保有者 (T/C と C/C) の 2 群に分けて比較すると、C 保有者において有意 (P = 0.037) に腰椎骨密度が低値を示した。一方、変形性関節症とは有意な相関は認められなかった。このことから、WRN 遺伝子が遺伝的に骨粗鬆症の発症に関与している可能性が示唆される。

## E. 結論

本症候群に合併する骨粗鬆症の臨床的特徴について検討を加えた。本症候群では高率に骨粗鬆症を合併することは事実であるが、それは以下の点において通常に加齢に伴う骨粗鬆症とは異なる。①加齢性骨粗鬆症では好発部位が椎骨ならびに大腿骨頸部などの海綿骨であるが、本症候群では四肢末梢、特に下肢において重症となる傾向がある。②閉経後骨粗鬆症では骨吸収の亢進が主たる成因と考えられているが、本症候群では骨形成の抑制が成因となって骨粗鬆症を発症する。

本症候群における骨粗鬆症の発生機序は現時点では不明であるが、血中 IGF-1 の低下、WRN 遺伝子多型の関与を示唆する報告が見られる。今後、さらなる研究により、本症候群の骨粗鬆症の発生機序を明らかにし、加齢性骨粗鬆症の疾患モデルとなりうる早期老化兆候なのか否かを明らかにして行かねばならない。

## 参考文献

- 1) Murata K, Nakashima H: Werner's syndrome: twenty-four cases with a review of the Japanese medical literature. *J Am Geriatr Soc* 30: 303-308, 1982.
- 2) Rubin CD, Zerwekh JE, Reed-Gitomer BY, Pak CY: Characterization of osteoporosis in a patient with Werner's syndrome. *J Am Geriatr Soc* 40: 1161-1163, 1992.
- 3) Rubin CD, Reed B, Sakhaee K, Pak CY: Treating a patient with the Werner syndrome and osteoporosis using recombinant human insulin-like growth factor. *Ann Intern Med* 121: 665-668, 1994.
- 4) Hatamochi A, Arakawa M, Takeda K, Ueki H: Activation of fibroblast proliferation by Werner's syndrome fibroblast-conditioned medium. *J Dermatol Sci* 7: 210-216, 1994.
- 5) Castro E, Ogburn CE, Hunt KE, Tilvis R, Louhija J, Penttinen R, Erkkola R, Panduro A, Riestra R, Piussan C, Deeb SS, Wang L, Edland SD, Martin GM, Oshima J: Polymorphisms at the Werner locus: I. Newly identified polymorphisms, ethnic variability of 1367Cys/Arg, and its stability in a population of Finnish centenarians. *Am J Med Genet* 82: 399-403, 1999.
- 6) Ye L, Miki T, Nakura J, Oshima J, Kamino K, Rakugi H, Ikegami H, Higaki J, Edland SD, Martin GM, Ogihara T: Association of a polymorphic variant of the Werner helicase gene with myocardial infarction in a Japanese population. *Am J Med Genet* 70: 494-498, 1997.
- 7) Ogata N, Shiraki M, Hosoi T, Koshizuka Y, Nakamura K, Kawaguchi H: A polymorphic variant at the Werner helicase (WRN) gene is associated with bone density, but not spondylosis, in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 19: 296-301, 2001.

ウェルナー症候群の難治性皮膚潰瘍の治療

研究分担者 吉本信也 千葉大学医学部附属病院・形成外科

研究要旨

ウェルナー症候群患者の肘頭部難治性潰瘍に対して行われている手術法に対して、その再発や皮弁採取部の状態などを評価することによって、最適な手術法を明らかにしようとした。また、足の難治性皮膚潰瘍の保存的治療としてヒト bFGF 製剤（フィブラストスプレー<sup>®</sup>）の効果を判定した。最終判断ではないが、現在のところ、手術法に関しては肘より近位に皮弁を作成した方が再発は少なく、皮弁採取部の治癒も良いと思われる。足の難治性皮膚潰瘍の保存的治療のための bFGF 製剤（フィブラストスプレー<sup>®</sup>）のスプレーによる治療法では、明らかな効果は認められなかった。

A. 研究目的

ウェルナー症候群患者の肘頭部難治性潰瘍に対する再建後には、しばしば再発がみられたり、皮弁採取部の治癒が悪かったりする。これらの出現率は、再建法の違いによって異なってくるものと思われる。本研究では、どの方法が、ウェルナー症候群の肘頭部難治性潰瘍の手術法として最も適しているかを明らかにすることを目的としている。さらに、足の難治性皮膚潰瘍の保存的治療法として、現在、承認されている潰瘍治療薬として最も効果の高いものの一つと考えられるヒト bFGF 製剤（フィブラストスプレー<sup>®</sup>）の効果を試した。

B. 症例および方法

1) 肘頭部潰瘍に対する再建法

患者は、千葉大学で手術を行ったウェルナー症候群の患者 5 名の肘部 8 か所である。性別は、男性 3 名、女性 2 名で

ある。用いた皮弁は、上腕内側皮弁 4 か所、上腕外側皮弁 2 か所、隣接からの回転皮弁 2 か所である。これらの方法で、潰瘍の再発や皮弁の壊死、皮弁採取部の治癒状態等を観察した。

2) 足の潰瘍に対する bFGF 製剤（フィブラストスプレー<sup>®</sup>）の効果

千葉大学形成外科に足の難治性潰瘍治療のために通院中のウェルナー症候群の患者 2 名である。これらの患者に毎日フィブラストスプレー<sup>®</sup>を自宅で噴霧してもらい、週に 2 回、ダーモスコピーにより、潰瘍の大きさ、上皮の伸びを観察した。

C. 結果

1) 肘頭部潰瘍に対する再建法

1. 現在のところ、再発は、回転皮弁を行った 1 か所に認められた。

2. 皮弁の壊死は、上腕外側皮弁で 1 か所（真皮中層までの壊死で、自然に



上皮化した)、上腕内側皮弁で1か所(皮弁先端1/2の皮下組織深層までの壊死で、生き残った組織上に遊離植皮術を施行した)に認められた。

3. 皮弁採取部は現在のところ異常は見られていない。

2) 足の潰瘍に対するbFGF製剤(フィブラストスプレー<sup>®</sup>)の効果

フィブラストスプレー<sup>®</sup>を3週間連続して使用したが、1例では、この間、わずかに潰瘍の縮小が見られた。他の1例では、潰瘍は拡大した。

#### D. 考察

ウェルナー症候群では、末梢ほど皮膚および皮下組織の萎縮や硬化、動脈硬化などが強いといわれており、特に足に難治性皮膚潰瘍が発生しやすい。末梢の潰瘍ほど難治性であり、現在の潰瘍の保存的治療で潰瘍の治癒が見られることは稀である。治癒したとしても長い期間を要し、しばしば再発する。手術による閉鎖を試みても縫合部は癒合せず、やがては再び潰瘍となってしまう、患者は痛みを我慢して毎日潰瘍の処置をするしかない。蜂窩織炎を繰り返すこともしばしばで、下肢の切断にいたることも稀ではない。

一方、肘頭部も難治性潰瘍の好発部である。アキレス腱や膝・肘の周囲の腱には石灰沈着をしばしば起こし、血流やROMの減少の原因となる。肘部は末梢ではないが、外力がかかりやすい上、皮膚や皮下組織の萎縮、石灰化などにより潰瘍を生じやすいと思われる。ウェルナー症候群の肘頭部潰瘍は難治性で、やがて骨が

露出する。肘周囲の腱の石灰化に加えて痛みによるROMの低下や蜂窩織炎による上肢切断に至った場合は、患者のADLは著明に低下してしまう。

ウェルナー症候群の肘頭部難治性潰瘍に関する手術例の報告は数が少なく<sup>1-11)</sup>、しかも殆どが単発的な報告である。手術を行っても、皮弁採取部の治癒が悪い症例も報告されており、また、術後に潰瘍が再発する例も多いと思われる。

これまでの報告例では、前腕からの皮弁を用いた報告<sup>1,2,5,7,10)</sup>もある。しかし、前述した通り、前腕は、肘部周囲や上腕に比べて血流が悪く、皮膚の状態も良くない。これに対して、肘部の周囲や上腕は、前腕よりも血流や、皮膚の状態がよいと考えられる。

現在、最適な皮弁採取部に関して、前腕からの皮弁を移植した場合と肘部周囲(尺側、橈側)からの皮弁、上腕(内側、外側)からの皮弁の場合を、皮弁採取の難易度、皮弁の性状の優劣、採皮部の治癒、潰瘍の再発などに関して、文献上の症例に我々の症例を含めて比較検討している。特に再発等に関しては、ある程度長期の観察を行う必要がある、今しばらくの観察が必要である。術前や術後の経過中に、皮弁やその周囲の皮膚の血流などを測定することも皮弁の選択や術後の再発を予測する上での参考になると考えられる。

ウェルナー症候群の足の難治性皮膚潰瘍で、保存的治療により治癒を得ることはかなり困難である。稀に治癒したとしても、再発を繰り返し、徐々に悪化することが多い。われわれの経験では、一般

の軟膏などの治療薬ではほとんど効果は認められていない。今回、難治性皮膚潰瘍の最も有効な治療薬の一つであるフィブラストスプレー<sup>®</sup>の効果を試した。1例では、わずかに潰瘍の改善がみられたが、これがフィブラストスプレー<sup>®</sup>の効果によるものかは判定不能であり、一般的な使用方法であるスプレーによる治療では明らかな効果を示唆する所見は得られなかった。

今後、フィブラストスプレー<sup>®</sup>の使用法に工夫を加えたり、未承認ではあるが皮膚潰瘍に有効とされている多血小板血漿(PRP)療法などの難治性潰瘍の治療薬や治療法の効果を探る必要もあると思われる。また、末梢の血流の測定により、治療結果の予測等が可能になる可能性がある。

#### E. 結論

ウェルナー症候群の肘頭部難治性潰瘍に対する手術法としては、これまでのところ、近位部の皮膚ほど再発も少なく、採皮部の治癒状態も良い。しかし、最終判定にはもうしばらくの観察期間が必要である。

ウェルナー症候群の足の難治性皮膚潰瘍の保存的治療に関しては、現在のところ有効な治療法は確立されておらず、他の疾患の難治性潰瘍で有効といわれている新しい治療薬や治療法を試してみる価値がある。

また、皮膚の血流を測定する装置を利用することによって、手術法の選択や予後、足の難治性皮膚潰瘍の出現の危険性や治療結果の予測が可能となる可能性

がある。

#### 参考文献

1. 井上高志ほか：後骨間動静脈皮弁にて被覆した Werner 症候群の難治性肘頭部潰瘍の一例. 関東整災誌, 21:490-495, 1990.
2. 木村直弘ほか：肘部難治性潰瘍を伴った Werner 症候群の一例. 形成外科, 33:691-696, 1990.
3. 小林誠一郎：両肘関節部に潰瘍を呈した Werner 症候群の 1 例. 日形会誌, 23:497-501, 2003.
4. Koshima I, et al : Repair of elbow defects and the biochemical characteristics of Werner's syndrome. Ann Plast Surg, 23(4):357-62, 1989.
5. 北裏清剛ほか：Werner 症候群の難治性肘頭部潰瘍に対し後骨間動脈皮弁による治療を行った 1 例. 整形・災害外科, 36:617-621, 1993.
6. Lai CS, et al : The reverse lateral arm adipofascial flap for elbow coverage. Ann Plast Surg, 39(2):196-200. 1997.
7. 大嶋茂樹ほか：Werner 症候群による肘の皮膚難治性潰瘍に対する橈側前腕皮弁の 1 例. 北海道整災誌, 43:24-27, 2001.
8. Salinas Velasco VM, et al : Coverage of elbow ulcers in a patient with Werner's syndrome. Ann Plast Surg, 35(4):423-428, 1995.
9. 杉本信幸ほか：Werner 症候群 4 例の経験. 中部整災誌, 34(3):786-790, 1991.
10. 寺尾賢秀ほか：Werner 症候群の難治性肘頭部潰瘍に対し後骨間動脈皮弁による治療を行った 1 例. 整形・災害外

科, 36 :617-621, 1993.

1 1 . 良原久浩ほか：ウェルナー症候群に併発した化膿性肘関節炎の2例. 日本肘関節研究会雑誌, 6: 147-148, 1999.

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患研究事業)

分担研究報告書

Werner 症候群における糖、脂質代謝異常とその対策

研究分担者 葛谷雅文 名古屋大学大学院医学系研究科(老年科学)

**研究要旨** 今年度は Werner 症候群の全国調査が開始されたばかりであり、今後の Werner 症候群の各病態の実態把握に貢献することを目的とし、Werner 症候群の糖、脂質代謝異常に関する文献的考察を行った。Werner 症候群の糖代謝異常に関しては 70%以上に糖代謝異常を認め、基本的にはインスリン非依存性であり、高インスリン血症を伴うインスリン抵抗性糖尿病である。そのインスリン抵抗性に対して peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$ ) のアゴニストであるチアゾリジン誘導体が有効であることが報告されている。脂質異常症に対してはインスリン抵抗性に関連し高中性脂肪血症を伴うものが多いが、それ以外に家族性高コレステロール血症と類似の高コレステロール血症を呈するものが多く、それが動脈硬化疾患の発症と関連している。

## はじめに

Werner 症候群は諸外国に比較し、日本人に比較的多いと言われる遺伝病(常染色体性劣性遺伝)であり、多くの臓器で加齢に伴う現象が早期に認められる、早老症の一つである。日本にはおよそ 2000-3000 名の患者が存在すると言われていたが、近年正確な同症候群の実態調査が実施されていないため、詳細は不明である。

Werner 症候群は 20 歳前後より、白髪、脱毛、両側性白内障、皮膚の萎縮と難治性潰瘍、糖尿病、早発性動脈硬化など様々な老化徴候が出現し、がんや冠動脈疾患により中年以降に死亡する例が多いと言われる。

Werner 症候群の特徴的な症候の一つは耐糖能異常～糖尿病ならびに脂質異常症である。今回、国内外の文献を参考にし、その特徴ならびに治療に関して考察する。

## Werner 症候群と糖代謝

厚生省班研究(尾形班)ウェルナー症候群の診断の手引きにもその特徴的な所見として「糖同化障害」とあるように、以前より Werner 症候群では糖尿病を合併しやすいことが指摘されていたが、糖尿病を発症しない例も指摘されていた。<sup>1,2)</sup> 井村らは全国 102 例の Werner 症候群の患者について調査を行い、糖負荷テストの結果から、55%が糖尿病、22%が耐糖能障害であったと報告している。<sup>3)</sup> 基本的にはインスリン非依存性であり、高インスリン血症を伴うインスリン抵抗性糖尿病である。通常の 2 型糖尿病と同様、インスリン分泌障害が加わると発病する。<sup>4)</sup> インスリン抵抗性の原因に関しては、インスリン受容体の自己リン酸化には異常を認めないことが報告され、インスリン受容体以降の異常が指摘されている。<sup>5,6)</sup>